

- three novel mutations of the noggin gene in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva[J]. *Am J Med Genet*, 2001, 102(4): 314-317.
- [17] 李建明, 初同伟, 周跃. BMP-2, bFGF 在强直性脊柱炎活跃期骶髂关节滑膜组织中的表达[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(3): 251-253.
- [18] Chen HA, Chen CH, Lin YJ, et al. Association of bone morphogenetic proteins with spinal fusion in ankylosing spondylitis[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(10): 2126-2132.
- [19] Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its Link to radiographic progression in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(11): 3257-3262.
- [20] Howe HS, Cheung PL, Kong KO, et al. Transforming growth factor beta-1 and gene polymorphisms in oriental ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2005, 44(1): 51-54.
- [21] Toussirot E, Racadot E, Nguyen NU, et al. Absence of relation between TGF beta 1 serum levels and bone mass in ankylosing spondylitis patients[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2000, 18(1): 111.
- [22] 林曲, 古洁若, 魏秋静, 等. 强直性脊柱炎和未分化脊柱关节病患者血清转化生长因子 $\beta 1$ 水平及依那西普对其的影响[J]. *中华内科杂志*, 2007, 10(46): 852-853.
- [23] 王庆文, 曾惠芬, 刘郁, 等. 转化生长因子- $\beta 1$ /Smad 信号转导在强直性脊柱炎骶髂关节中表达的研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(3): 151-153.
- [24] Sarkar S, Cooney LA, Fox DA. The role of T helper type 17 cells in inflammatory arthritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 159(3): 225-237.
- [25] Nishida T, Kubota S, Kojima S, et al. Regeneration of defects in articular cartilage in rat knee joints by CCN2 (connective tissue growth factor)[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(8): 1308-1319.
- [26] Arnott JA, Nuglozeh E, Rico MC, et al. Connective tissue growth factor(CTGF/CCN2) is a downstream mediator for TGF-beta1-induced extracellular matrix production in osteoblasts[J]. *J Cell Physiol*, 2007, 210(3): 843-852.
- [27] Arnott JA, Zhang X, Sanjay A, et al. Molecular requirements for induction of CTGF expression by TGF-beta1 in primary osteoblasts[J]. *Bone*, 2008, 42(5): 871-885.
- [28] 王庆文, 杨彩红, 曾惠芬, 等. 强直性脊柱炎患者血清和骶髂关节结缔组织生长因子的表达——附 30 例检测分析[J]. *新医学*, 2011, 42(3): 170-172.
- [29] Maksymowych WP, Landewé R, Conner-Spady B, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 is an Independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(6): 1846-1853.
- [30] 易钊泉, 苏卓娃, 马文松, 等. 基质金属蛋白酶 3 与强直性脊柱炎临床分级的研究[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2008, 2(10): 1166-1170.
- [31] Karsdal MA, Woodworth T, Henriksen K, et al. Biochemical markers of ongoing joint damage in rheumatoid arthritis—current and future applications, limitations and opportunities[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(2): 215.

(收稿日期: 2012-09-08 修回日期: 2013-02-21)

· 综 述 ·

微 RNA 结合靶点区单核苷酸多态性与肿瘤的关系*

何亚舟, 刘嘉铭, 舒 驰 综述, 黄 进[△] 审校
(四川大学华西临床医学院, 四川成都 610041)

关键词: 微 RNA; 多态性, 单核苷酸; 肿瘤; 结合靶点区

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2013. 15. 037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)15-1771-04

微 RNA(microRNA, miRNA) 是一类长度为 18~26 nt 的小分子非编码 RNA。研究表明 miRNA 与人类肿瘤的发生发展有重要关联^[1]; 其通过与靶基因 mRNA 结合在转录后水平调控肿瘤相关基因表达^[2]。靶基因 mRNA 序列中与 miRNA 相结合的区域称为 miRNA 结合靶点区(miRNA binding site)。miRNA 结合靶点区单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP) 是影响 miRNA 与靶序列结合的重要因素。近年来, 研究发现 miRNA 结合靶点区 SNP 可能介导肿瘤的发生、发展及预后^[3]; 因而探索 miRNA 结合靶点区 SNP 与肿瘤的相关性对肿瘤的个体诊疗有重大意义。本文结合最新研究进展, 对 miRNA 结合靶点区 SNP 与人类肿瘤的关系进行综述, 为研究肿瘤分子遗传机制及临床实践提供参考。

1 miRNA 结合靶点区 SNP 影响肿瘤的主要机制概述

20 世纪 90 年代, Lee 等^[4] 首先发现线虫体内 Lin-4 基因编码的小分子 RNA(2001 年命名为 microRNA) 序列与 Lin-14 基因 3' 端非翻译区(3' UTR) 内多个位点呈互补关系。而同年 Wightman 等^[5] 发现了这些位点与 Lin-14 基因的表达抑制密切相关; 实验中观察到 Lin-14 蛋白明显减少, 但 Lin-14 mRNA 水平保持不变。这提示了 miRNA 可能通过与 mRNA 结合在转录后水平调控基因表达。近年来, 有研究证实人类 miRNA 也能够与肿瘤相关基因互补结合, 从而影响肿瘤的发生、发展^[6], 而位于结合靶点区内的 SNP 是影响 miRNA 结合过程的关键因素。Chen 等^[7] 首先发现了绵羊体内 Mstn 基因结合靶点区的 SNP 使得靶基因上产生了新的 miRNA-206 结合位点,

导致 Mstn 基因的表达水平显著下降。许多研究提出假设,认为这种调控机制也可能适用于人类肿瘤相关基因,并进行了验证^[8-9]。Nicoloso 等^[9]研究了已被报道与乳腺癌相关的 2 个结合靶点区 SNP;发现其野生型与突变型对应的靶序列与 miRNA 结合时的能量变化以及相应蛋白表达水平存在差异,这证实结合靶点区的 SNP 确实影响了 miRNA 与靶序列的结合过程和肿瘤相关基因的表达。现有研究发现,miRNA 结合靶点区 SNP 影响人类肿瘤发生、发展可能的主要机制为:发生在肿瘤相关基因 miRNA 结合靶点区的 SNP 改变了靶序列结构,使得 miRNA 与靶序列的结合过程发生异常,进而改变肿瘤相关基因的表达情况^[9]。随着研究的深入,不断有研究报道了 miRNA 结合靶点区 SNP 与肿瘤的发生、发展及预后存在密切关系。

2 miRNA 结合靶点区 SNP 与肿瘤相关性的研究现状

前期开展的一些生物信息学研究发现了许多可能与人类肿瘤相关的 miRNA 结合靶点区 SNP,为探索 miRNA 结合靶点区 SNP 调控肿瘤相关基因表达的机制提供了重要参考。Yu 等^[3]借助 dbSNP、EST 数据库,比较了肿瘤患者 miRNA 结合靶点区 SNP 等位基因频率与正常个体之间的差异;最终发现了 12 个 miRNA 结合靶点区 SNP 存在异常等位基因频率。在这些基础上,许多研究报道了 miRNA 结合靶点区 SNP 与乳腺癌、卵巢癌、肺癌等人类恶性肿瘤的关系。

2.1 miRNA 结合靶点区 SNP 与乳腺癌的相关性

乳腺癌是发达国家女性发病率最高的癌症之一^[10]。P53 抑癌基因与乳腺癌的发生关系密切^[11];而 SET8 基因能将 P53 基因的 Lys-382 位点甲基化,从而调控 P53 的表达^[12]。Song 等^[13]在此基础上研究发现 SET8 基因 miRNA-502 结合靶点区 SNPrs16917494 能够影响乳腺癌的早期感染风险。PARP1 基因是重要的 DNA 修复酶基因;Teo 等^[14]研究表明其 miRNA 结合靶点区 SNP rs8679 纯合子患乳腺癌的风险明显高于其他分型。IQGAP1 基因在许多人类肿瘤组织中呈高表达^[15]。Zheng 等^[16]通过对大样本人群的 IQGAP1 基因 miRNA-124 结合靶点区 SNPrs1042538 进行基因分型,发现 IQGAP1 基因 TT 型的乳腺癌感染风险明显低于 AA 型。ATF1 基因能够编码人类 AMP 依赖性转录因子,而考虑到 BRCA 基因与许多乳腺癌相关基因表达有重要关联^[17],Kontorovich 等^[18]采用多元回归分析,结果在乳腺癌高发的犹太女性中发现位于 ATF1 基因结合靶点区 SNP rs11169571 杂合子的乳腺癌患病风险约为纯合子的 2 倍。另有研究表明 BMP1B 基因结合靶点区 SNP 也与乳腺癌的发生相关^[19]。整合素在介导细胞增殖转移等方面具有重要作用,与肿瘤预后密切相关^[20];Brendle 等^[21]研究了 6 个整合素基因,发现 ITGB4 基因结合靶点区 SNP rs743554 可能与乳腺癌的预后有关联。此外,也有研究报道了阴性结果,如 Wang 等^[22]研究表明位于人类最大节律基因 NPAS2 结合靶点区内的 SNP rs3739008 与乳腺癌的发病无明显关联。

2.2 miRNA 结合靶点区 SNP 与卵巢癌的相关性

卵巢癌是西方国家死亡率最高的女性生殖系统肿瘤^[23]。KRAS 基因与许多肿瘤的发生、发展相关,其编码的蛋白在多种信号转导通路中发挥重要作用。Ratner 等^[24]通过两个独立的病例对照分析,发现 KRAS 基因结合靶点区 SNP rs61764370(KRAS-Variant)与卵巢癌的发生明显相关。然而 Pharoah 等^[25]将样本量扩大后,结果却显示该 SNP 与卵巢癌的发生无明显关联;这提示了之前的研究可能受到样本量不足的限制。PDGFC 基因编码的血小板生成因子对于肿瘤组织血管生成意义重大;而

Liang 等^[26]较为全面地研究了 226 个 SNP 与卵巢癌发生、发展及药物疗效的关系;其中 PDGFC 基因结合靶点区的 SNPrs1425486,其纯合子的生存率非常低。Permeth-Wey 等^[27]在 Liang 等^[26]研究的基础上,合并了之前的相关研究,并进行了严格的人种筛选,研究涵盖 6 个基因中的 23 个 SNP,但并未发现这些 SNP 与卵巢癌有明显关联。研究表明 MDM4 基因上的细微变异也能导致小鼠 P53 抑癌通路的巨大变化^[28],Wynendaele 等^[29]通过检测 113 例侵袭性卵巢癌患者 MDM4 基因 miRNA 结合靶点区 SNP(SNP34091);发现该 SNP 导致机体异常获得 miRNA-191 结合靶点,从而降低 MDM4 的表达,减缓卵巢癌的发展;而携带野生型(AA)的患者卵巢癌复发概率比突变型高 4.2 倍,致死率高 5.5 倍。然而值得关注的是,并未检测到 AA 型患者 p53 表达水平存在明显下降,这提示了 MDM4 基因 miRNA 结合靶点区 SNP 对于卵巢癌发展过程的调控效应可能并不依赖于 P53 的表达。

2.3 miRNA 结合靶点区 SNP 与肺癌的相关性

肺癌是世界上死亡率最高的恶性肿瘤,其中有 80% 左右的患者为非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)^[30]。KRAS 是重要的致癌基因,与肺癌的发生、发展关系密切。2008 年,Chin 等^[31]首先通过研究证实 KRAS 基因中与 let-7 族 miRNA 结合的互补序列(let-7 complementary sites, LCS)中存在 SNP;并先后通过 2 个病例对照研究发现该 SNP 能改变 let-7miRNA 与靶序列结合情况,进而显著提高 KRAS 表达水平,使得中度吸烟者感染 NSCLC 的概率增高 1.4~2.3 倍。随着 SNP 数据库不断更新完善,2010 年,彭晓蓓等^[32]选择对于 LCS 中的 SNP rs712 在华中地区人群中的分型进行研究,结果表明 rs712 与 NSCLC 的患病风险无统计学关联。而对于 NSCLC 的预后, Nelson 等^[33]对 KRAS 基因 miRNA 结合靶点区 SNP 做了检测,并做了生存分析;但并未发现该 SNP 与 NSCLC 患者的生存状况之间有明显关系。另外,对于角蛋白相关基因 KRT81, Campayo 等^[34]对 175 例术后 NSCLC 患者复发时间(time to recurrence, TTR)进行评估后发现,对于该基因 miRNA 结合靶点区 SNP rs3660,其 CC 型对应的 TTR 中位数为 20.3 个月,而 CG 型或 GG 型为 86.8 个月($P=0.003$);这提示了 KRT81 基因 miRNA 结合靶点区 SNP 对于经手术切除后的 NSCLC 患者的临床结局有很大影响。小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)是肺癌的另一种亚型,其癌细胞增殖转移的速度极快,侵袭性很强^[35]。Xiong 等^[36]的研究表明原癌基因 MYCL1 的 miRNA 结合靶点区 SNP rs3134615 与 SCLC 的发展之间存在相关性。

2.4 miRNA 结合靶点区 SNP 与其他肿瘤的相关性

许多研究还报道了 miRNA 结合靶点区 SNP 与消化系统肿瘤、泌尿系统肿瘤、头颈部肿瘤以及黑色素瘤等多种恶性肿瘤的关系。Landi 等^[8]通过对结直肠癌发病率最高的捷克人进行研究,发现 CD86 和 INSR 基因的 miRNA 结合靶点区 SNPrs17281995 和 rs1051690 与结直肠癌发生有关。而另一项针对中国汉族人群胃癌发病机制的研究中,所选取的 PYR3 等 7 个基因的结合靶点区 SNP 均为阴性结果^[37]。关于泌尿系统肿瘤,Teo 等^[15]所进行的研究也同时表明 PARP1 基因 miRNA 结合靶点区 SNP rs8679 与膀胱癌的发生有关联。Yang 等^[38]也发现位于 GEM IN3 基因 miRNA 结合靶点区的 SNP(rs197414)与膀胱癌发病有关联,其中 CC 型和 CA 型可以明显增加膀胱癌发病概率。除膀胱癌外,一项最新研究表明 BMP1B 基因 miRNA-125b 结合靶点区的 SNP 与前列腺癌的发生相关^[39]。此外,Christensen 等^[40]所作的一项研究表明, KRAS 基因 let-

7miRNA 结合靶点区 SNP 与口腔癌患者的生存时间有关。同样对于 KRAS 基因, Chan 等^[41]通过研究其 miRNA 结合靶点区 SNPrs61764370 与黑色素瘤易感性的相关性, 发现该位点突变型携带者黑色素瘤的易感性明显高于野生型; 且该位点突变型使得 miRNA-137 水平显著降低, 进而导致 miRNA-137 潜在的上下游调节因子在野生型和突变型人群中呈不同表达。

3 展 望

越来越多的研究表明, miRNA 结合靶点区 SNP 与肿瘤有密切关系。研究还发现这些 SNP 能影响许多疾病的治疗和机体的抗药性^[42]。然而, 目前这个领域的研究尚处于起步阶段, 现有的 miRNA 结合靶点区 SNP 与人类肿瘤相关性的研究还比较少; 且研究面较窄, 主要集中在 KRAS, P53 等重要肿瘤调控通路中。再者一些研究未进行严格的人种分层, 或纳入的样本量不足, 使得同一个结合靶点区 SNP 对于同种肿瘤的影响出现不同的研究结论, 目前仍需要更多细化人种分层的大样本研究加以证实。另外, 由于肿瘤分子遗传机制复杂, 许多肿瘤相关基因在各调控通路中的具体作用以及其上下游调控因子对其的影响尚未完全研究清楚, 因此, 现有研究多只进行了单因素分析。相信随着研究的不断开展和深入, 将有更多的 miRNA 结合靶点区 SNP 被人们所认识; 这也将为拓展以肿瘤为代表的多基因遗传病的发病机制、调控通路以及药物选择等方面的研究提供新的思路和方向。

参考文献:

- [1] Luedde T. MicroRNA-151 and its hosting gene FAK (focal adhesion kinase) regulate tumor cell migration and spreading of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2010, 52(3): 1164-1166.
- [2] Corney DC, Flesken-Nikitin A, Godwin AK, et al. MicroRNA-34b and MicroRNA-34c are targets of p53 and cooperate in control of cell proliferation and adhesion-independent growth [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(18): 8433-8438.
- [3] Yu Z, Li Z, Jolicoeur N, et al. Aberrant allele frequencies of the SNPs located in microRNA target sites are potentially associated with human cancers [J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(13): 4535-4541.
- [4] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- [5] Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans* [J]. *Cell*, 1993, 75(5): 855-862.
- [6] Shi B, Sepp-Lorenzino L, Prisco M, et al. Micro RNA 145 targets the insulin receptor substrate-1 and inhibits the growth of colon cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(45): 32582-32590.
- [7] Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation [J]. *Nat Genet*, 2006, 38(2): 228-233.
- [8] Landi D, Gemignani F, Naccarati A, et al. Polymorphisms within micro-RNA-binding sites and risk of sporadic colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(3): 579-584.
- [9] Nicoloso MS, Sun H, Spizzo R, et al. Single-nucleotide poly-

morphisms inside microRNA target sites influence tumor susceptibility [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(7): 2789-2798.

- [10] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2009, 62(1): 10-29.
- [11] Rasti M, Arabsolghar R, Khatooni Z, et al. p53 binds to estrogen receptor 1 promoter in human breast cancer cells [J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(2): 169-175.
- [12] Chen RH, Chang CT, Wang TY, et al. p53 codon 72 proline/arginine polymorphism and autoimmune thyroid diseases [J]. *J Clin Lab Anal*, 2008, 22(5): 321-326.
- [13] Song F, Zheng H, Liu B, et al. An miR-502-binding site single-nucleotide polymorphism in the 3'-untranslated region of the SET8 gene is associated with early age of breast cancer onset [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(19): 6292-6300.
- [14] Teo MT, Landi D, Taylor CF, et al. The role of microRNA-binding site polymorphisms in DNA repair genes as risk factors for bladder cancer and breast cancer and their impact on radiotherapy outcomes [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(3): 581-586.
- [15] Balenci L, Clarke ID, Dirks PB, et al. IQGAP1 protein specifies amplifying cancer cells in glioblastoma multiforme [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(18): 9074-9082.
- [16] Zheng H, Song F, Zhang L, et al. Genetic variants at the miR-124 binding site on the cytoskeleton-organizing IQGAP1 gene confer differential predisposition to breast cancer [J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(4): 1153-1161.
- [17] Wacholder S, Struwing JP, Hartge P, et al. Breast cancer risks for BRCA1/2 carriers [J]. *Science*, 2004, 306(5705): 2187-2191.
- [18] Kontorovich T, Levy A, Korostishevsky M, et al. Single nucleotide polymorphisms in miRNA binding sites and miRNA genes as breast/ovarian cancer risk modifiers in Jewish high-risk women [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(3): 589-597.
- [19] Saetrom P, Biesinger J, Li SM, et al. A risk variant in an miR-125b binding site in BMPR1B is associated with breast cancer pathogenesis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(18): 7459-7465.
- [20] Yao ES, Zhang H, Chen YY, et al. Increased beta1 integrin is associated with decreased survival in invasive breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(2): 659-664.
- [21] Brendle A, Lei H, Brandt A, et al. Polymorphisms in predicted microRNA-binding sites in integrin genes and breast cancer: ITGB4 as prognostic marker [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(7): 1394-1399.
- [22] Wang F, Hu Z, Yang R, et al. A variant affecting miRNAs binding in the circadian gene Neuronal PAS domain protein 2 (NPAS2) is not associated with breast cancer risk [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127(3): 769-775.
- [23] Kristensen GB, Trope C. Epithelial ovarian carcinoma [J]. *Lancet*, 1997, 349(9045): 113-117.
- [24] Ratner E, Lu L, Boeke M, et al. A KRAS-variant in ovarian cancer acts as a genetic marker of cancer risk [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(16): 6509-6515.

- [25] Pharoah PD, Palmieri RT, Ramus SJ, et al. The role of KRAS rs61764370 in invasive epithelial ovarian cancer: implications for clinical testing [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(11): 3742-3750.
- [26] Liang D, Meyer L, Chang DW, et al. Genetic variants in MicroRNA biosynthesis pathways and binding sites modify ovarian cancer risk, survival, and treatment response [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9765-9776.
- [27] Permeth-Wey J, Kim D, Tsai YY, et al. LIN28B polymorphisms influence susceptibility to epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(11): 3896-3903.
- [28] Terzian T, Wang Y, Van Pelt CS, et al. Haploinsufficiency of Mdm2 and Mdm4 in tumorigenesis and development [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(15): 5479-5485.
- [29] Wynendaele J, Böhnke A, Leucci E, et al. An illegitimate microRNA target site within the 3' UTR of MDM4 affects ovarian cancer progression and chemosensitivity [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9641-9649.
- [30] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5): 277-300.
- [31] Chin LJ, Ratner E, Leng S, et al. A SNP in a let-7 microRNA complementary site in the KRAS 3' untranslated region increases non-small cell lung cancer risk [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(20): 8535-8540.
- [32] 彭晓蓓, 赵军, 雷哲, 等. microRNA Let-7 与 Kras3' UTR 互补区中 SNP 与非小细胞肺癌发生发展的关系 [J]. *苏州大学学报: 医学版*, 2010, 30(4): 786-790.
- [33] Nelson HH, Christensen BC, Plaza SL, et al. KRAS mutation, KRAS-LCS6 polymorphism, and non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(1): 51-53.
- [34] Campayo M, Navarro A, Vinolas N, et al. A dual role for KRT81: a miR-SNP associated with recurrence in non-small-cell lung cancer and a novel marker of squamous cell lung carcinoma [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22509.
- [35] Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer [J]. *Lancet*, 2005, 366(9494): 1385-1396.
- [36] Xiong F, Wu C, Chang J, et al. Genetic variation in an miRNA-1827 binding site in MYCL1 alters susceptibility to small-cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(15): 5175-5181.
- [37] Zhou Y, Du WD, Chen G, et al. Association analysis of genetic variants in microRNA networks and gastric cancer risk in a Chinese Han population [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(6): 939-945.
- [38] Yang H, Dinney CP, Ye Y, et al. Evaluation of genetic variants in microRNA-related genes and risk of bladder cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(7): 2530-2537.
- [39] Feng N, Xu B, Tao J, et al. A miR-125b binding site polymorphism in bone morphogenetic protein membrane receptor type IB gene and prostate cancer risk in China [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(1): 369-373.
- [40] Christensen BC, Moyer BJ, Avissar M, et al. A let-7 microRNA-binding site polymorphism in the KRAS 3' UTR is associated with reduced survival in oral cancers [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(6): 1003-1007.
- [41] Chan E, Patel R, Nallur S, et al. MicroRNA signatures differentiate melanoma subtypes [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(11): 1845-1852.
- [42] Mishra PJ, Humeniuk R, Mishra PJ, et al. A miR-24 microRNA binding-site polymorphism in dihydrofolate reductase gene leads to methotrexate resistance [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(33): 13513-13518.

(收稿日期: 2012-09-08 修回日期: 2013-01-22)

· 综 述 ·

组织工程化胆管的研究进展*

毛晶晶 综述, 李文春[△] 审校

(湖北医药学院基础医学院, 湖北十堰 442000)

关键词: 胆管; 支架; 种子细胞; 组织工程

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2013. 15. 038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)15-1774-03

临床上由于医源性胆管损伤、胆管结石、胆管肿瘤、胆管感染等原因导致的肝外胆管狭窄以及一些先天性胆管疾病的治疗, 常用胆肠吻合内引流术或外引流术等方法处理, 由于这些手术需要把胆管切除或者切开, 再行各种方式的胆肠吻合, 使得胆管、Oddis 括约肌的结构缺损或者功能损害, 术后发生胆漏、胆管阻塞、胆管感染甚至胆汁性肝硬化等并发症的风险极大增高^[1-3]。这使得寻找一种合适的能够代替胆管和 Oddi 括约肌结构和功能的人工胆管变得非常有必要, 从而顺利解决肝外胆管修复和重建的难题。随着 20 世纪 80 年代以来组织

工程学的发展, 组织工程化胆管的应用推动了胆管替代治疗的进程^[4]。组织工程的 3 个关键要素由支架材料、种子细胞以及细胞和材料的复合组成^[5-7], 这使得组织工程化胆管中支架材料以及种子细胞的选择至关重要, 本文就组织工程中 3 个关键要素进行综述。

1 支架材料

目前组织工程化胆管中的支架材料大致有人工合成和生物源性两种^[8]。人工合成的支架材料目前用于临床的有高分子多聚物材料、合金类材料。研究者们就这些材料开展了广泛

* 基金项目: 湖北省教育厅科学技术研究项目(B20122402)。 作者简介: 毛晶晶(1986~), 技师, 硕士研究生, 主要从事胆管的组织工程研究; 现在广州军区武汉总医院神经外科工作(邮编, 430070)。 [△] 通讯作者, Tel: 13972465845; E-mail: lwc6412@163.com。